

BLUTZUCKERSELBSTKONTROLLE

Vergleichende Untersuchung
von zwei Kleinreflektometern und
einem glucosespezifischen Teststreifen

Ingrid Kaden

*Diss
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der III. Medizinischen Abteilung des Akademischen Lehrkrankenhauses
München-Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert)
und der Forschergruppe Diabetes München
(Gemeinsame Leitung: Prof. Dr. H. Mehnert
und Prof. Dr. O. Wieland)

BLUTZUCKERSELBSTKONTROLLE

**Vergleichende Untersuchung von zwei Kleinreflektometern
und einem glucosespezifischen Teststreifen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ingrid Kaden
aus
München

Jahr 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München.

Berichterstatter: Privatdozent Dr. W. Bachmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Mehnert

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. METHODIK	6
2.1 Untersuchungsmethoden	6
2.1.1 Dextrostix	6
2.1.2 Glucose-meter	8
2.1.3 Glucometer	10
2.1.4 Hexokinase-Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Methode	12
2.2 Untersuchungsgut	14
2.3 Auswertung	16
3. ERGEBNISSE	17
3.1 Tabellen	17
3.2 Besprechung der Ergebnisse	27
3.2.1 Getrennter Vergleich der mit Glucometer, Glucose-meter und Dextrostix erzielten Ergebnisse mit der Hexokinase-Methode	27
3.2.2 Vergleich der drei Schnellmethoden miteinander bezogen auf die Hexokinase-Methode	30
4. DISKUSSION	33
5. ZUSAMMENFASSUNG	40
6. LITERATURVERZEICHNIS	42

1. EINLEITUNG

Der Diabetes mellitus stellt die häufigste Stoffwechselerkrankung in den westlichen Ländern dar. Nach neueren Schätzungen rechnet man, daß etwa drei Prozent der Bevölkerung manifest an Diabetes erkrankt sind (22, 53).

Da durch die Einführung der Insulinsubstitutionstherapie vor 62 Jahren die zuvor meist lebensbedrohende Akutkomplikation, das Coma diabeticum, behandelt und weitgehend verhütet werden kann, wird das Schicksal des Diabetikers heute in erster Linie durch die Spätkomplikationen an Auge, Nieren, Nerven und Gefäßsystem bestimmt (9, 30, 36, 42, 43). Auf Grund der Makroangiopathie treten bei Diabetikern vermehrt und in früheren Lebensjahren Coronarsklerose mit Herzinfarkt, Cerebralsklerose mit cerebraler Ischämie, Beinarteriosklerose und Arteriolsklerose der Nierengefäße auf als beim Normalkollektiv; so werden z.B. 2 bis 5 mal mehr Herzinfarkte verzeichnet (37). Die als diabetische Mikroangiopathie bezeichneten Veränderungen der kapillären Basalmembran sind für die Retinopathia diabetica, die heute die häufigste Krankheitsursache für die erworbene Blindheit darstellt, und die Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson) verantwortlich. Als eine der Folgen des Zusammenwirkens von diabetischer Mikroangiopathie, Makroangiopathie und Neuropathie entwickelt sich - etwa 50 mal häufiger als beim Stoffwechselgesunden - bei jedem 10. Diabetiker eine Fußgängergrän; Amputationen kommen deshalb 20 bis 30 mal häufiger vor als in der stoffwechselgesunden Bevölkerung (36, 37, 53).

Der Ansicht, daß die ultrastrukturellen Veränderungen der kapillären Basalmembran genetisch präformiert sind und sich frühzeitig und unbeeinflusst von der Störung des Kohlehydratstoffwechsels entwickeln, ist entschieden widersprochen worden. Nichtenzymatische Glykosylierungsvorgänge des Hämoglobins (HbA_{1-c}), der Serumproteine und des Kollagens scheinen einen universellen Pathomechanismus für die Entwicklung von Spätkomplikationen darzustellen, sodaß jede auch noch so geringe Hyperglykämie als schädlich angesehen werden muß (16, 31, 26, 53).

Nach Joslin et al. können Diabetiker bei exakter Stoffwechselführung selbst nach über 25-jähriger Krankheitsdauer frei von Spätkomplikationen bleiben (8). Die Diabetestherapie sollte daher zur Prävention des diabetischen Spätsyndroms eine dauerhafte Angleichung der Blutglucosekonzentrationen an den Normalbereich anstreben (8, 9, 16, 20, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 36, 37, 42, 44, 45, 46, 49, 53, 56, 57). Lebenserwartung, Lebensqualität und Leistungsfähigkeit des Patienten hängen davon ab (37, 42), außerdem können die Kosten, die auf Grund der teilweise sehr langen, stationären Behandlung der chronischen Diabetesschäden entstehen, reduziert werden (9, 25, 57). Die Progression des diabetischen Spätsyndroms hat oft eine Minderung der Erwerbsfähigkeit bis hin zur Invalidität zur Folge. Durch eine dauerhafte optimale Stoffwechseleinstellung kann somit ein weiterer Beitrag zur Kostendämpfung im sozialmedizinischen Bereich geleistet werden (9, 16).

Eine stabile Normalisierung der Glucosehomöostase läßt sich durch ärztliche Bemühungen allein nicht erreichen. Die Therapie muß den Anforderungen, die der Alltag den Patienten stellt, genügen. Sie darf nicht das alleinige Ergebnis stationärer Aufenthalte, die meist eine Ausnahmestituation für den Patienten darstellen, oder isolierter Blutzuckerkontrollen, die in einer ärztlichen Praxis oder Ambulanz durchgeführt werden. sein (7, 25, 45). Gefordert ist die aktive Mitarbeit des Patienten, die allerdings Kenntnisse und Engagement seinerseits voraussetzt. Deshalb wurde in den letzten Jahren zunehmend Wert auf eine intensive Schulung des Patienten gelegt, ein Konzept, das schon in den zwanziger Jahren von dem Bostoner Diabetologen Elliot Proctor Joslin mit den Worten "Teaching is treatment" vertreten wurde (7, 8, 9, 16, 20, 25, 26, 32, 54, 55, 57, 63).

Viele Studien kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß die eigenverantwortliche Selbstkontrolle wesentlich dazu beiträgt, eine Normalisierung des Kohlehydratstoffwechsels zu erzielen und dauerhaft beizubehalten (7, 8, 10, 12, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 41, 42, 43, 44, 45, 49, 50, 52, 55, 56, 57, 58, 59). Die Selbstüberwachung der Stoffwechsellaage fördert Selbstvertrauen, Sicherheit und Kooperationsbereitschaft und liefert dem Patienten ein unmittelbares Feedback seiner Bemühungen (8, 9, 12, 16, 17, 20, 21, 25, 26, 27, 31, 35, 36, 42, 43, 44, 49, 50, 55, 56, 57, 58). Durch die gewissenhafte Führung eines Stoffwechselprotokolls ergibt sich die Möglichkeit einer längerfristigen Verlaufskontrolle, die sowohl als Ergänzung zur labormäßigen Bestimmung

des glycosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) dienen kann (28, 31, 49, 50), als auch dem behandelnden Arzt die Information über die Alltagssituation zwischen den im Labor erhobenen Routinewerten liefert. Zusammen mit dem Patienten kann er damit die tatsächliche Güte der Stoffwechseleinstellung beurteilen (7, 20, 25, 26, 43, 45, 49, 50, 56, 58). Mit der Selbstkontrolle besteht für den Patienten die Möglichkeit der aktuellen Therapieanpassung, indem er Diät, körperliche Bewegung und Insulindosierung auf seine individuelle Lebenssituation abstimmt (8, 9, 16, 20, 26, 36, 42, 56, 57, 58, 63).

Die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Selbstkontrolle sind:

a) Die regelmäßige Harnzuckerselbstbestimmung:

Diese Methode basiert auf der sog. Nierenschwelle für Glucose, definiert durch den oberen Blutzuckergrenzwert, ab dem Glucose in den Urin ausgeschieden wird. Somit hängt die Korrektheit der Ergebnisse sowohl von der Empfindlichkeit der Nachweismethode als auch von Nierendurchblutung, tubulärer Kapazität zu Glucoserückresorption und Alter des Patienten ab. Bei Kindern führen in der Regel Blutzuckerwerte über 160 mg/dl, bei Erwachsenen Konzentrationen über 180 mg/dl zur Glucosurie (20, 23, 31, 36, 56). Allerdings kommt es bei Durchführung durch den Patienten zu erheblich größeren Schwankungsbreiten als bei Untersuchungen im Labor. Im Zweifelsfall stuft der Patient das Resultat eher zu günstig ein (63). Bei manchen Teststreifen werden die Ergebnisse durch eine Anzahl von Substanzen wie Salicylate, Ascorbinsäure, Tetracycline, Penicilline, Harnsäure u. a. beeinflusst (19, 26, 60, 63).

b) Der Nachweis von Aceton im Urin. Er ist allerdings nur als Indikator für die zunehmende Stoffwechselentgleisung bei Insulindefizit von Bedeutung, z.B. bei akuten Erkrankungen mit Übelkeit, Erbrechen und Fieber (20, 36, 56).

c) Die Blutzuckerselbstkontrolle:

Sie ist dann angezeigt, wenn die Nierenschwelle für Glucose entweder stark erniedrigt oder erhöht ist, sowie bei normoglykämischer Stoffwechseleinstellung unterhalb der Nierenschwelle. Eine erhöhte Nierenschwelle findet sich z. B. im Alter und im Verlauf chronischer Nierenerkrankungen, wo sie auf Werte über 200 mg/dl ansteigen kann (20, 26, 30, 31, 36, 44, 49, 52, 54, 56). Auch bei

nephrektomierten Patienten wird die Blutzuckerselbstkontrolle notwendig. Bei labilem Blutzuckerverlauf, der besonders bei juveniler Diabetes (Typ 1) zu beobachten ist, reagiert die Harnzuckerausscheidung zu langsam, um als Maß für die aktuelle Blutzuckerkonzentration beurteilt zu werden (20, 25, 26, 49, 52, 56, 58). Regelmäßige Selbstkontrollen des Blutzuckers können auch bei Diabetikern mit niedrigem Insulinbedarf bei Ersteinstellung, wo vor allem der Verlauf unterhalb der Nierenschwelle interessiert, von Nutzen sein (20, 59).

In der Schwangerschaft muß die Einstellung besonders scharf erfolgen, speziell im ersten Trimenon (Soll-Werte zwischen 60-120 mg/dl (6) um der Gefahr von Fetopathien zu begegnen, bzw. das erhöhte perinatale Mortalitätsrisiko, mit dem Kinder diabetischer Mütter behaftet sind, zu senken (6, 36). Die Harnzuckerkontrolle kann hier auf Grund der renalen Glucosurie, die in der Schwangerschaft keinen Krankheitswert besitzt, schwierig sein. Außerdem besteht bei diesem strengen Regime ein erhöhtes Hypoglykämierisiko, das durch Harnzuckerkontrolle allein nicht erfaßbar ist (6, 7, 20, 21, 25, 26, 29, 35, 36, 43, 49, 52, 56, 58).

Generell besteht in der Hypoglykämiediagnostik eine weitere Indikation für die Blutzuckerselbstkontrolle (20, 24, 25, 26, 30, 44, 45, 49, 52, 56, 59), besonders bei diabetischen Kindern und Jugendlichen (24, 26, 45, 52, 56, 58, 59) und in der Hypoglykämieprophylaxe nächtlicher Hypoglykämien (20, 24, 26, 30, 44, 45, 56). Selbstkontrolle des Blutzuckers ist hier auch für den Patienten von Nutzen, der nach langjährigem Krankheitsverlauf eine Unterzuckerung nicht mehr wahrnimmt (56), sowie für den Diabetiker, der sich einer Reduktionsdiät unterzieht (45).

Von anderen Autoren wird der kostengünstige Effekt regelmäßiger Blutzuckerselbstkontrollen erwähnt, obwohl sie zu einem Mehraufwand an Zeit für Schulung, Beratung und Laborkontrollen und zu einer Erhöhung der Kosten für Testmaterial führen würde. Wird jedoch dadurch eine dauerhafte Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage erzielt, so bietet sich die Möglichkeit einer Senkung der Gesamtkosten durch Verringerung der Zahl akuter und chronischer

Komplikationen (9, 25, 49, 56, 57). Im Verlauf längerfristiger Blutzuckerselbstkontrollen wurden als Folge einer verbesserten Stoffwechseleinstellung (41) ein Rückgang der $\text{Hb}_{\text{A1-c}}$ -Konzentration, eine Zunahme der Nervenleitungsgeschwindigkeit (12, 55) und der Kreatininclearance (55) sowie eine Abnahme des systolischen Blutdrucks (12) beobachtet.

Da der Wert der Blutzuckerselbstkontrolle von der Güte der vorhandenen Methoden abhängig ist, wurden drei auf dem Markt erhältliche Fabrikate zur Blutzuckerschnellbestimmung miteinander verglichen und daraufhin untersucht, ob sie ausreichend genaue Ergebnisse liefern:

- Glucometer der Miles GmbH, Sparte Ames
- Glucose-meter der Hermann Wolf GmbH & Co. KG

Beide Geräte arbeiten mit dem Dextrostix-Teststreifen der Miles GmbH, Sparte Ames, auf photometrischer Basis.

- Dextrostix-Teststreifen
zur Schätzung des Blutzuckers im Farbvergleich.

Von besonderer Wichtigkeit war die Prüfung der Tauglichkeit dieser Methoden bei Anwendung durch geschulte Diabetiker.

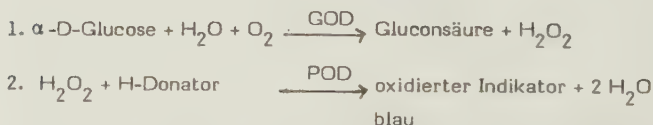
2. METHODIK

2.1 Untersuchungsmethoden

2.1.1 Semiquantitative Bestimmung von Glucose im Vollblut mit Dextrostix

Dieses Trockenreagenz-System ist seit 1964 im Handel und zur Glucosebestimmung in Kapillarblut oder venösem Blut vorgesehen. Die Verwendung von Serum oder Plasma ist nicht möglich. Auf dem Plastikstreifen befindet sich eine imprägnierte Reaktionszone mit 1,0 I. E. Glucoseoxidase, 8000 I. E. Peroxidase, 0,03 mg 3,3' Dimethyl-4,4'-Diaminobiphenyldihydrochlorid, 0,02 mg 2,7' Diaminofluorendihydrochlorid und 0,05 mg 4,4' Diaminobiphenyldihydrochlorid. Eine semipermeable Membran verhindert eine Reaktion mit den festen Bestandteilen des Blutes.

Das chemische Reaktionsprinzip basiert auf der glukosespezifischen Glucoseoxidase-Peroxidase-Enzym-Methode. Glucoseoxidase katalysiert in Gegenwart von Wasser die Oxidation von α -D-Glucose durch Luftsauerstoff. Es entstehen Gluconsäure und Wasserstoffsuperoxid. Unter enzymatischer Katalyse durch Peroxidase wird H_2O_2 durch die farbgebende Komponente, einem H-Donator reduziert, der sich in blaues Chromophor umwandelt. Die Farbtiefe auf dem Teststreifen ist der Menge an umgesetztem H_2O_2 und damit der Glucosekonzentration proportional (1, 9).



In der Kurzinformation, die jeder Packung Dextrostix beiliegt, wird darauf hingewiesen, daß mit dieser semiquantitativen Methode zwar signifikante Hypoglykämien und Hyperglykämien erkannt werden können, die Feststellung geringer Abweichungen von den Normalwerten sollte jedoch quantitativen Methoden vorbehalten bleiben. Lediglich in Verbindung mit Geräten, die auf refraktometrische

trischer Basis arbeiten, könnten Ergebnisse erzielt werden, die mit anderen naßchemischen Labormethoden vergleichbar sind. Der Hersteller weist außerdem darauf hin, daß die Teststreifen nur in der Originalflasche mit Trockensubstanz aufbewahrt werden dürfen. Schutz von Lichteinwirkung, Hitze und Feuchtigkeit ist zwingend erforderlich, um ihre Reaktionsfähigkeit zu erhalten. Außerdem dürfen die Stäbchen nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden (1).

Bei der Probengewinnung wurde Kapillarblut auf die Testfläche des Streifens aufgebracht. Der Tropfen mußte groß genug sein, um die gesamte Reaktionszone satt zu bedecken. Nach genau 60 sec wurde das Blut ca. 1-2 sec lang mit einem scharfen Wasserstrahl aus einer Spritzflasche abgespült und der Streifen auf einem Papiertuch trockengetupft. Die Blutzuckerschätzung erfolgte durch den visuellen Vergleich zwischen der Farbänderung der Reaktionszone und den Farbblocken auf dem Flaschenetikett, die in 0, 25, 45, 90, 130, 175, 250 mg/dl aufgetragen sind. Dabei wurde die Reaktionszone des Teststreifens dicht an die von creme nach tiefblau gehende Farbskala gehalten. War die auf der Reaktionsfläche erhaltene Farbe tiefer als die Andruckfarbe für 250 mg/dl auf dem Etikett, so wurde eine Blutzuckerkonzentration angenommen, die über diesem Wert lag.

Da laut Hersteller die Haltbarkeit der Teststreifen begrenzt ist, wurde das auf dem Etikett angegebene Verfalldatum genau beachtet. Ein Unbrauchbarwerden konnte durch Verfärbung der Reaktionszone unbenutzter Streifen festgestellt werden, die dem Farbblock der angegebenen Vergleichsfarben entsprechen soll. War das nicht der Fall oder traten fragwürdige Ergebnisse auf, so wurde die Reaktionsfähigkeit mit Dextro-Chek-Kontrollösungen bekannter Konzentrationen überprüft (3).

2.1.2 Quantitative Bestimmung von Glucose im Vollblut mit Glucose-meter

In den letzten Jahren wurden Kleinstapparaturen entwickelt, die die Höhe des Blutzuckers durch quantitative Analyse der Farbänderung enzymatisch reagierender Teststreifen ermitteln. Diese Reflektometer arbeiten als optische Geräte nach dem Prinzip der Photometrie, d. h. durch Messung der Absorption der gefärbten Teststreifen im reflektierten Licht des Apparates. Es liegt nun eine zweite Generation von Reflektometern in Form von netzunabhängigen Geräten im Taschenrechnerformat vor. Ein solches Gerät ist das Glucose-meter, das mit 210 g Gewicht in jeder Praxistasche oder im Reisegepäck des Diabetikers mitgeführt werden kann. Die Wartung besteht darin, daß das Taschenphotometer regelmäßig mit einem entsprechenden Ladegerät aufgeladen werden muß. Auf ein Nachlassen der Batterie weist ein rotes Licht, das beim Einschalten des Gerätes erscheint, hin. Bei intensiver Verwendung (z. B. in Krankenhäusern) sollte das BatterieAufladen nach jeweils 15 Messungen erfolgen, um die Meßgenauigkeit zu erhalten. Zudem steht ein 9-Volt-Batterieblock zur Verfügung, der fortlaufende Messungen in größerer Zahl ermöglicht.

Für Labor und Patientenmessungen wurden jeweils zwei Glucose-meter im Wechsel verwandt, sowie nach je 15 Messungen das jeweilige Gerät aufgeladen. Das Glucose-meter ist dann unabhängig vom Stromnetz, jederzeit sofort einsetzbar, benötigt keine Anwärmzeit und braucht nicht für jede Bestimmung neu geeicht zu werden. Bei aufgeladener Batterie erfolgt die Testung der Funktionstüchtigkeit mittels des beigelegten Prüfstreifens, der einen Sollwert von 180 mg/dl Glucose (10 mmol/l) hat. Bei Ergebnissen, die nicht im erlaubten Schwankungsbereich von 173-198 mg/dl (9,6-11,0 mmol/l) Glucose liegen, ist zu prüfen, ob das Gerät zu reinigen ist, bzw. ob der Prüfstreifen verschmutzt, feucht oder zerkratzt ist. Es wurden hier Geräte verwandt, die das Testergebnis in großen Leuchtziffern als Digitalanzeige in mmol/l anzeigen. Eine beigelegte Umrechnungstabelle ermöglicht das Übertragen in herkömmliche mg/dl Werte. Vom Hersteller werden jedoch auch Geräte mit Ergebnisanzeige in der Einheit mg/dl geliefert.

Für die Messung des Blutzuckers werden als Teststreifen Dextrostix-Teststäbchen benötigt. Nach Auftragen des Blutes auf den Testbezirk wird das Gerät eingeschaltet, wobei ein grünes Licht Betriebsbereitschaft anzeigt. 55 Sekunden nach dem Einschalten signalisieren das Summen der eingebauten Uhr und das Aufleuchten eines roten Lichtes, daß die vom Streifen benötigte Reaktionszeit nahezu abgelaufen ist. Nach weiteren 5 Sekunden erlischt das rote Licht, der Streifen muß nun abgespült werden. Dann wird er mit einem trockenen Tupfer gründlich abgetupft und mit dem Testbezirk nach unten in die schlitzförmige Öffnung des Meßteils gesteckt. Drückt man nun auf die Anzeigentaste, erscheint der entsprechende Blutzuckerwert auf der Ziffernanzeige. Falls die Anzeige bei eingestecktem Teststreifen fortlaufend zählt, obwohl das Gerät ordnungsgemäß geladen und gereinigt ist, liegt die Blutzuckerkonzentration über dem vom Hersteller angegebenen Meßbereich bis 450 mg/dl (25 mmol/l).

Zur genauen Bestimmung ist wichtig, daß folgende Bedingungen eingehalten werden:

- Der entnommene Blutstropfen muß groß genug sein, um die Teststreifenfläche vollständig und gleichmäßig zu bedecken. Während der Reaktionszeit muß das Blut feucht und glänzend bleiben.
- Die Reaktionszeit von 60 Sekunden muß exakt eingehalten werden.
- Nach Ablauf der 60 Sekunden muß das Blut optimal abgespült werden.
- Zur Vermeidung störender Lichtreflexe ist eine maximale Trocknung der Reaktionsfläche unbedingt erforderlich.
- Nach dem Abtupfen verändert sich die Farbe des Testbezirks laufend, Fehler von 2 Sekunden beeinträchtigen bereits die Messung. Sie muß daher sofort vorgenommen werden.
- Die Messung sollte bei Zimmertemperatur erfolgen, das Glucose-meter darf nicht stark abgekühlt sein (61).

2.1.3 Quantitative Bestimmung von Glucose im Vollblut mit Glucometer

Hier wird mit Hilfe von Dextrostix-Streifen reflektometrisch die Glucosekonzentration im Blut gemessen, anhand der Verfärbung der Reaktionszone der Teststreifen, die nach dem Auftragen des Blutstropfens auftritt. Dabei wird bei 760 nm Wellenlänge das Licht einer Lampe von der Testzone reflektiert, elektronisch gemessen und nach Umrechnung als Glucosewert digital in mg/dl angezeigt. Der Meßbereich geht von 0 bis 400 mg/dl. Das Gerät ist netzunabhängig und wird mit 4 Mignon-Batterien à 1,5 Volt betrieben, eine Batterieausrüstung reicht für ca. 1000 Messungen. Es ist 16,8 cm lang, 3,8 cm hoch und 8,3 cm breit. Sein Gewicht beträgt ca. 330 g. Laut Bedienungsanleitung ist seine einwandfreie Funktion bei einer Temperatur von 15-30°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 10-85 % gewährleistet.

Nach dem Einstich in die Fingerbeere drückt man die mit "time" beschriftete Bedienungstaste des eingeschalteten Glucometers. Beim Ertönen des Summtons wird der Teststreifen, wie vorher beschrieben, mit Kapillarblut benetzt. Auf dem Anzeigenfeld erscheint die Digitalanzeige der Reaktionszeit in Sekunden. Nach 60 Sekunden ertönt der zweite Summton, der Teststreifen wird abgespült, getrocknet und mit der Reaktionsfläche nach vorne unten bis zum Anschlag des Teststreifeneinsatzes in die Meßkammer eingeführt. Nach Drücken der mit "meß" beschrifteten Taste erscheint der Blutzuckerwert in mg/dl auf der Anzeige. Bei Blutzuckerkonzentrationen über 400 mg/dl erscheint auf dem Anzeigenfeld "Hi" für High. "Err" für Error leuchtet bei fehlerhafter Bedienung oder bei defektem Gerät auf und "l. bat" zeigt an, daß die Batterien erneuert werden müssen.

Um vergleichbare Meßwerte zu erhalten, muß das Gerät geeicht werden. Eine Kalibrierung ist notwendig:

- a) bevor das Gerät zum ersten Mal benutzt wird,
- b) nach jedem Batteriewechsel,
- c) wenn man eine neue Packung Dextrostix-Teststreifen anbricht,
- d) wenn eine andere Person das Gerät bedient,
- e) wenn die Raumtemperatur von der Temperatur abweicht, zu der die vorausgegangene Kalibrierung erfolgt ist.

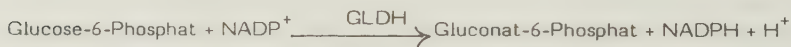
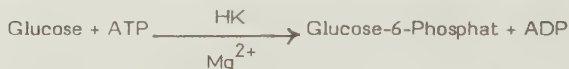
Entsprechend dieser vom Hersteller angegebenen Vorschriften mußte jeder Patient vor jeder Blutzuckerbestimmung das Gerät kalibrieren. Für Patienten- und Labor-messungen wurde jeweils ein Glucometer verwendet. In der vorliegenden Untersuchung wurden dem Gerät beigegefügte Calibration-Chips benutzt. Durch Drücken der mit "cal" beschrifteten Taste gibt man dem Gerät den Eichbefehl, auf der Digitalanzeige leuchtet dann "t. kal" auf. Indem man wie beim vorher beschriebenen Meßvorgang verfährt, wird nun beim zweiten Summton der für die Niedrigkalibrierung (bei 50 mg/dl Glucose) vorgesehene helle Chip in die Teststreifenführung der Meßkammer eingelegt. Die Niedrigkalibrierung ist abgeschlossen, wenn nach Drücken der mit "mess" beschrifteten Taste "h. kal" auf dem Anzeigenfeld aufleuchtet. Bei der Hochkalibrierung wird dieser Arbeitsgang mit dem dunklen Chip (bei 300 mg/dl) wiederholt. Das Glucometer ist vollständig kalibriert, wenn nach Drücken der "mess"-Taste auf der Anzeige "mg/dl" erscheint. Mit Hilfe von Dextrostix und Dextrochek-Kontrollösungen bekannter Glucosekonzentration (90, 100, 130 mg/dl), die ähnlich wie Vollblut mit entsprechender Glucosekonzentration reagieren, wurde der Eicherfolg analog dem Meßvorgang überprüft. Der vom Hersteller angegebene erlaubte Schwankungsbereich beträgt bei Verwendung der 100 mg/dl Kontrolllösung 86 bis 141 mg/dl, bei 90 mg/dl 83 bis 106 mg/dl. Lagen die Testergebnisse außerhalb dieser Bereiche, so wurden Kalibrierung und Kontrolle so oft wiederholt, bis das Resultat zufriedenstellend war. Dextrochek-Kontrollösungen dienten auch zu Übungszwecken für die Patienten, um mehrmaliges Stechen zu vermeiden. Durch diese Kontrolltechnik konnten unsachgemäße Bedienung des Glucometers und Fehler in der Handhabung der Teststreifen erkannt und korrigiert werden. Außerdem wurden mit Dextro-Chek-Kontrollösungen die Funktionstüchtigkeit der Streifen überprüft, wenn anhand der Laborergebnisse Zweifel auftraten.

Eine zweite Kalibrierungsmöglichkeit besteht in der Verwendung von Dextrostix und Dextro-Chek-Calibrator-Lösungen mit 50 und 300 mg/dl Glucose, die laut Bedienungsanleitung die Elektronik des Geräts darauf abstimmt, geringfügige Schwankungen bezüglich Teststreifen, Bedienungstechnik und Umgebungseinflüsse auszugleichen. Diese Eichung erfolgt wiederum analog dem Meßvorgang. Der erlaubte Schwankungsbereich beträgt hier bei Verwendung der 100 mg/dl Kon-

trollösung 86 bis 141 mg/dl (4). Angesichts des erhöhten Aufwands an Dextrostix-Streifen, was für den Patienten eine finanzielle Mehrbelastung darstellt, und der komplizierteren Bedienung erschien die Eichmöglichkeit mit Calibration-Chips realistischer (1, 2, 3).

2.1.4 Hexokinase-Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Methode

Als Referenzmethode wurde die Hexokinase-Methode benutzt. Das Prinzip dieser Methode geht auf Cori und Mitarbeiter zurück. Unter enzymatischer Katalyse durch die Hexokinase wird Glucose in Anwesenheit von Mg^{2+} -Ionen von ATP phosphoryliert. Das entstandene Glucose-6-Phosphat wird in Gegenwart von NADP und Mg^{2+} als Cofaktor zu Gluconat-6-Phosphat dehydriert. Als Katalysator dient die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase. Die gebildete Menge NADPH entspricht stöchiometrisch der umgesetzten Glucosemenge.



Die Hk-Methode ist in Abwesenheit von Glucose-6-Phosphat spezifisch für D-Glucose. Ihre Spezifität beruht auf der Reinheit der verwendeten Hilfsenzyme. Glucose-6-Phosphat findet sich nur in Erythrocyten und dort auch nur in einer sehr geringen Konzentration, die einer Glucosekonzentration im Vollblut von 0,8 mmol/l entspricht (9, 60, 63).

Für die Doppelbestimmungen der Referenzmethode wurden zwei 50 µl Kapillaren gefüllt, wobei darauf geachtet wurde, daß sie luftblasenfrei und vollständig aufgezogen wurden. Ohne Verzögerung wurde dann das Blut aus den Kapillaren in je eine mit 500 µl 0,33 molarer Perchlorsäure versetztes Eppendorf-Cup übertragen und unter kräftigem Schütteln sofort enteiweißt. Damit wurden die Enzyme der Glykolyse, die ein Abnehmen der Glucosekonzentration bewirken würden, inaktiviert. Trichloressigsäure als eiweißfällende Substanz würde die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase hemmen (9, 60). Im Labor wurde nach dreiminütigem

Zentrifugieren der zellfreie Überstand der Proben in weitere Eppendorf-Cups gebracht. In einer Verdünnung von 1:26 mit dem Reagenz Glucoquant, UV-Test, wurde aus dem Überstand nach der Hexokinase-Methode mit dem Bichromatic Analyser Abbot VPTM die Glucosekonzentration durch Extinktionszunahme bei 340/380 nm Wellenlänge ermittelt.

Die Qualitätskontrolle im Labor erfolgte mit zwei lyophilisierten Monitrol-Kontrollseren von Merz + Dade. Die Glucosekonzentration von Monitrol I betrug 92 mg/dl, der Vertrauensbereich war 87-98 mg/dl. Die Glucosekonzentration von Monitrol II betrug 245 mg/dl, der Vertrauensbereich lag bei 228-262 mg/dl.

Falls die Messung erst am nächsten Tag erfolgen konnte, wurde der Überstand in Eppendorf-Cups eingefroren und am nächsten Tag ausgewertet. Dazu wurden vor Beginn der Studie mehrere Proben eingefroren und die Glucosekonzentrationen über zwei Tage bestimmt. Es ergab sich, daß die Schwankungen im Normbereich lagen.

1. Tag: 124 mg/dl

2. Tag: 127 mg/dl

1. Tag: 96 mg/dl

2. Tag: 95 mg/dl

1. Tag: 92 mg/dl

2. Tag: 92 mg/dl

1. Tag: 96 mg/dl

2. Tag: 98 mg/dl

2.2 Untersuchungsgut

Mit den drei obenangeführten Methoden wurde an 533 Blutproben von stationären Patienten der III. Medizinischen Abteilung des Akademischen Lehrkrankenhauses München-Schwabing (Schwerpunkt: Endokrinologie und Stoffwechsel) der Blutzucker aus einem Blutstropfen bestimmt. Nach Einstich mit einem Hämostilet wurde Kapillarblut aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen gewonnen. Vorher wurden die Stellen mit einem Alkoholtupfer desinfiziert. Nach Verwerfen des ersten Blutstropfens mit einem trockenen Tupfer gewann man Blut für das Auftragen auf die Teststreifen und die Laborreferenzmethode, die in Doppelbestimmungen erfolgte. Für die Messung des Blutzuckers mit Glucometer und Glucose-meter wurde jeweils ein Dextrostix-Teststreifen verwendet, die Schätzung der Blut-glucosekonzentration mit Dextrostix-Teststreifen allein erfolgte ebenfalls mit einem gesonderten Teststäbchen, d. h. pro Patient wurden drei Teststreifen benutzt. Um einen systematischen Fehler zu vermeiden, wurde die Reihenfolge der Methoden regelmäßig gewechselt. Auf die vom Hersteller empfohlenen und von anderen Autoren verwandten Interpolationsmöglichkeiten wurde bei der Schätzung mit Dextrostix verzichtet, da sie bei einer semiquantitativen Methode eine zu große Genauigkeit vortäuschen. Anstattdessen ordnete man die erzielten Ergebnisse eindeutig einem Farbbereich zu.

Ferner maßen 85 Patienten ihren Blutzucker selbst mit den drei Methoden, wobei wiederum gleichzeitig Blut für die Doppelbestimmungen im Labor abgenommen wurde. Alle Patienten nahmen an dem umfangreichen Schulungsprogramm der Klinik teil. Ihr Durchschnittsalter lag bei 32 Jahren (9 - 74 Jahre). 48 Patienten waren weiblichen (9 - 74 Jahre) und 37 männlichen Geschlechts (13 - 71 Jahre). 73 der 85 Patienten hatten einen insulinbedürftigen Diabetes mellitus, ihre Diabetesdauer lag im Mittel bei 8,4 Jahren (0 - 30 Jahre). Ein Drittel der Patienten hatte bereits vor der jetzigen stationären Aufnahme Harnzuckerselbstkontrolle durchgeführt.

Insgesamt bestimmten die Patienten 455 mal ihren aktuellen Blutzuckerwert mit den drei Methoden, wobei jeder Patient durchschnittlich 5,4 Werte pro Methode erhob. Da die pro Untersuchung für alle Methoden benötigte Blutmenge einen relativ tiefen Einstich erforderte, wurde darauf verzichtet, daß sich die Patienten selbst stachen. Alle Patienten wurden gründlich mit der Handhabung der Geräte und der Ablesetechnik der Streifen vertraut gemacht, sodaß sie die Messungen und Schätzungen selbständig durchführen konnten. Dextro-Chek-Kontrollösungen (90, 130 mg/dl) von Ames dienten zu Übungszwecken für Ames-Glucometer und Wolf-Glucose-meter. Am Glucometer wurde damit auch die mittels beigefügter Calibration-Chips vorgenommene Eichung überprüft, die der Proband vor jeder Messung vornahm. Die Funktionstüchtigkeit des Wolf-Glucose-meters wurde sowohl bei den Labor- als auch bei den Probandenmessungen jedesmal mit einem dem Gerät beigefügten Standardstreifen überprüft.

Auch hier fanden pro Untersuchungsgang drei Dextrostix-Teststreifen Verwendung, der alternierende Wechsel der Methoden wurde ebenfalls beibehalten. Da stationäre Diabetiker auf Grund mehrmals täglicher Blutzuckerabnahmen ihre Werte ziemlich gut kennen, erschwerte man ihnen die Schätzung ihres Blutzuckers mit Dextrostix, indem man die auf den Farbvergleichsfeldern angegebenen Konzentrationsbereiche unleserlich machte. Auch die Patienten mußten sich eindeutig für einen Bereich auf der Farbskala entscheiden, ohne zu interpolieren.

Sowohl bei den Labormessungen als auch bei den Patientenselbstbestimmungen diente die Hexokinase-Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase-Methode als Referenzmethode.

2.3 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte auf der Rechenanlage Cyber 175 des Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, München, Barerstr. 21. Den Vergleichsfarben des Teststreifens wurden durch Mittelung der dazwischenliegenden Intervalle Konzentrationsbereiche zugeordnet:

0 = 0	12	130 = 110 - 152	
25 = 13 -	34	175 = 153 - 212	(mg/dl)
45 = 35 -	67	250 = 213 - 999	
90 = 68 -	109		

Die statistischen Testmethoden wurden jeweils für Patienten- und Laborantenmessungen getrennt angewandt und deren Ergebnisse tabellarisch gegenübergestellt.

Um den statistischen Vergleich zwischen den kontinuierlichen Meßmethoden (Glucometer und Glucose-meter) und der semiquantitativen Blutzuckerschätzung mittels Teststreifen zu ermöglichen, wurden die mit den Geräten erhobenen Werte ebenfalls den oben genannten Bereichen zugeordnet. Die vom Labor ermittelten Referenzwerte wurden in die jeweiligen Intervalle eingeteilt und den entsprechenden Werten der Schnellmethoden tabellarisch in Form von sog. Mehrfeldertafeln gegenübergestellt.

Der direkte Vergleich der drei Meßmethoden, bezogen auf die Hexokinasemethode, erfolgte mit Hilfe der Errechnung von Trefferquoten sowie des Anteils an zu hohen oder zu niedrigen Werten in Prozent über den gesamten Meßbereich sowie in den einzelnen Intervallen.

Mit dem Wilcoxon-Test für paarige Stichproben wurde die Signifikanz der sich ergebenden Aussagen geprüft. Für die beiden Reflektometer wurden die Abweichungen vom Mittelwert der Hexokinasemethode sowohl in den jeweiligen Intervallen als auch über den Gesamtmeßbereich errechnet und die jeweiligen Konfidenzintervalle bestimmt, in die 95 % der mit der Hexokinasemethode gefundenen Werte fallen sollten (11, 51).

3. ERGEBNISSE

3.1 Tabellen

Tab. 1a: Häufigkeitsverteilung der Blutglucosewerte, gemessen mit Hexokinase-Methode und Ames-Glucometer (eingeteilt in Dextrostix-Gruppen)

Ames-Glucometer Glucose (mg/dl)		Hexokinase-Methode Glucose (mg/dl)						
Farbbezüge und zugehörige Bereiche		0-12	13-34	35-67	68-109	110-152	153-212	213-999
1	0-12	0		1				0
2	13-34		0	5	10	2	1	1
3	35-67		3	12	83	6		21
4	68-109							101
5	110-152			2	97	48	6	153
6	153-212				18	81	23	127
7	213-999					14	49	52
	n	0	3	20	208	151	79	57
								518

Laborantinnenmessung

richtig: 211 = 40,7 %
 zu niedrig: 31 = 6,0 %
 zu hoch: 276 = 53,3 %

100,0 %

Tab. 1b: Häufigkeitsverteilung der Blutglucosewerte, gemessen mit Hexokinase-Methode und Ames-Glucometer (eingeteilt in Dextrostix-Gruppen)

		Hexokinase-Methode Glucose (mg/dl)							
Farbbezirke und zugehörige Bereiche		0-12	13-34	35-67	68-109	110-152	153-212	213-999	n
1	0-12	0							0
2	13-34		0						0
3	35-67			5	1	1	1		8
4	68-109			9	48	6	1		64
5	110-152				47	32	2		81
6	153-212				12	68	18	5	103
7	213-999					17	70	80	167
	n	0	0	14	108	124	92	85	423

Ames-Glucometer
Glucose (mg/dl)

Patientenmessung

richtig: 183 = 43,3 %
zu niedrig: 17 = 4,0 %
zu hoch: 223 = 52,7 %

100,0 %

Tab. 2a: Häufigkeitsverteilung der Blutglucosewerte, gemessen mit Hexokinase-Methode und Wolf-Glucose-meter (eingeteilt in Dextrostix-Gruppen)

Farbbezirke und zugehörige Bereiche		Hexokinase-Methode Glucose (mg/dl)							n
		0-12	13-34	35-67	68-109	110-152	153-212	213-999	
1	0-12	0							0
2	13-34		1	1	2				4
3	35-67		2	6	15	2			25
4	68-109			13	110	18	4		145
5	110-152				77	79	4	1	161
6	153-212				3	49	41	4	97
7	213-999				1	3	30	63	97
	n	0	3	20	208	151	79	68	529

Wolf-Glucose-meter
Glucose (mg/dl)

Laborantinnennmessung

richtig: 300 = 56,7 %
zu niedrig: 51 = 9,6 %
zu hoch: 178 = 33,7 %

100,0 %

Tab. 2b: Häufigkeitsverteilung der Blutglucosewerte, gemessen mit Hexokinase-Methode und Wolf-Glucose-meter (eingeteilt in Dextrostix-Gruppen)

Farbbezirke und zugehörige Bereiche		Hexokinase-Methode Glucose (mg/dl)						n
		0-12	13-34	35-67	68-109	110-152	153-212	213-999
1	0-12	0						0
2	13-34		0	1	1			2
3	35-67			8		1		9
4	68-109			5	69	12	2	1
5	110-152				33	61	6	1
6	153-212				5	43	44	10
7	213-999					7	40	104
	n	0	0	14	108	124	92	116
								454

Wolf-Glucose-meter
Glucose (mg/dl)

Patientenmessung

richtig: 286 = 63,0 %
zu niedrig: 35 = 7,7 %
zu hoch: 133 = 29,3 %

100,0 %

Tab. 3a: Häufigkeitsverteilung der geschätzten Dextrostix-Werte in den Konzentrationsbereichen dieses Streifens

Hexokinase-Methode Glucose (mg/dl)									
Farbbezirke und zugehörige Bereiche		0-12	13-34	35-67	68-109	110-152	153-212	213-999	n
1	0-12	0							0
2	13-34		0						0
3	35-67		3	2	1				6
4	68-109			18	131	20			169
5	110-152				65	67	8	1	141
6	153-212				11	60	39	11	121
7	213-999					4	32	60	96
	n	0	3	20	208	151	79	72	533

Dextrostix
Glucose (mg/dl)

Laborantinnenmessung

richtig: 299 = 56,1 %
zu niedrig: 41 = 7,7 %
zu hoch: 193 = 36,2 %

100,0 %

Tab. 3b: Häufigkeitsverteilung der geschätzten Dextrostix-Werte in den Konzentrationsbereichen dieses Streifens

		Hexokinase-Methode Glucose (mg/dl)							n
Farbbezinke und zugehörige Bereiche		0-12	13-34	35-67	68-109	110-152	153-212	213-999	
1	0-12	0							0
2	13-34		0		1				1
3	35-67			2	3	2			7
4	68-109			12	77	22	2	2	115
5	110-152				22	59	13	4	98
6	153-212				5	28	38	16	87
7	213-999					13	39	95	147
	n	0	0	14	108	124	92	117	455

Dextrostix
Glucose (mg/dl)

Patientenmessung

richtig: 271 = 59,6 %
zu niedrig: 65 = 14,3 %
zu hoch: 119 = 26,1 %

100,0 %

Tab. 4: Abweichungen vom Mittelwert des Labors und Konfidenzintervalle 95% für Ames-Glucometer und Wolf-Glucose-meter in Dextrostix-Konzentrationsbereichen

Abweichungen vom Labormittelwert Konfidenzintervall 95% (mg/dl)				
Farbbezirke und zugehörige Bereiche (mg/dl)		n	Ames-Glucometer (mg/dl)	Wolf-Glucose-meter (mg/dl)
1	0-12	0		
2	13-34	3	+9,0 -4,1-22,1	+7,7 -24,7-40,1
3	35-67	20	+23,4 13,1-33,7	+14,3 5,7-22,9
4	68-109	208	+26,0 22,7-29,3	+13,1 9,7-16,4
5	110-152	151	+34,8 29,3-40,3	+13,5 9,2-17,9
6	153-212	79	+56,7 45,5-67,9	+27,0 16,9-37,0
7	213-999	57/58	+60,0 47,7-74,3	+27,8 12,6-42,9

a) Laborantinnenmessung

Tab. 5: Abweichungen vom Mittelwert des Labors und Konfidenzintervalle 95% für Ames-Glucometer und Wolf-Glucose-meter über den Gesamtmeßbereich 0-999 mg/dl

Gesamtmeßbereich (mg/dl)	n	Ames-Glucometer (mg/dl)	Wolf-Glucose-meter (mg/dl)
0-999	518/529	+36,8	+17,2
		33,5-40,1	14,1-20,3

a) Laborantinnenmessung

Tab. 4: Abweichungen vom Mittelwert des Labors und Konfidenzintervalle 95% für Ames-Glucometer und Wolf-Glucose-meter in Dextrostix-Konzentrationsbereichen

		Abweichungen vom Labormittelwert Konfidenzintervalle 95% (mg/dl)		
Farbbezirke und zugehörige Bereiche (mg/dl)		n	Ames-Glucometer (mg/dl)	Wolf-Glucose-meter (mg/dl)
1	0-12	0		
2	13-34	0		
3	35-67	14	+18,9 8,8-28,9	+4,6 -5,7-14,9
4	68-109	108	+28,0 23,3-32,6	+13,6 9,3-18,0
5	110-152	124	+41,0 34,7-47,4	+20,3 14,9-25,7
6	153-212	92	+70,5 59,0-82,0	+33,4 23,9-43,0
7	212-999	85/116	+62,2 49,8-74,5	+27,3 16,5-38,0

b) Patientenmessung

Tab. 5: Abweichungen vom Mittelwert des Labors und Konfidenzintervalle 95% für Ames-Glucometer und Wolf-Glucose-meter über den Gesamtbereich 0-999 mg/dl

Gesamtmeßbereich (mg/dl)	n	Ames-Glucometer (mg/dl)	Wolf-Glucosemeter (mg/dl)
0-999	423/454	+47,6	+22,7
		43,2-52,0	18,8-26,5

b) Patientenmessung

Tab. 6: Trefferquoten, zu hohe und zu niedrige Messungen in Prozent von Ames-Glucometer, Wolf-Glucose-meter, Dextrostix-Teststreifen in Dextrostix-Konzentrationsbereichen

Farbbezirke und zugehörige Bereiche (mg/dl)		n	Ames-Glucometer %	Wolf-Glucose-meter %	Dextrostix-Teststreifen %
1	0-12	0	0	0	0
2	13-34	3	0 100	33,3 66,7	0 100
3	35-67	20	5,0 25,0 70,0	5,0 30,0 65,0	10,0 90,0
4	68-109	208	4,8 39,9 55,3	8,2 52,9 38,9	0,5 63,0 36,5
5	110-152	151	5,3 31,8 62,9	13,2 52,3 34,5	13,3 44,4 42,3
6	153-212	79	8,9 29,1 62,0	10,1 51,9 38,0	10,1 49,4 40,5
7	213-999	57/68/72	8,8 91,2 0	7,4 92,6 0	16,7 83,3 0
Gesamtmeßbereich (mg/dl)	0-999	518/529/533	6,0 40,7 53,3	9,6 56,7 33,7	7,7 56,1 36,2

a) Laborantinnenmessung

Tab. 6: Trefferquoten, zu hohe und zu niedrige Messungen in Prozent von Ames-Glucometer, Wolf-Glucose-meter, Dextrostix-Teststreifen in Dextrostix-Konzentrationsbereichen

Farbbezirke und zugehörige Bereiche (mg/dl)		n	Ames-Glucometer %	Wolf-Glucose-meter %	Dextrostix-Teststreifen %
1	0-12	0	0	0	0
2	13-34	0	0	0	0
3	35-67	14	0 35,7 64,3	7,1 57,1 35,8	0 14,3 85,7
4	68-109	108	0,9 44,5 54,6	0,9 63,9 35,2	3,7 71,3 25,0
5	110-152	124	5,6 25,9 68,5	10,5 49,2 40,3	19,3 47,6 33,1
6	153-212	92	4,4 19,6 76,0	8,7 47,8 43,5	16,3 41,3 42,4
7	213-999	85/116/ 117	5,9 94,1 0	10,4 89,6 0	18,8 81,2 0
Gesamtmeßbereich (mg/dl)	0-999	423/454/ 455	4,0 43,3 52,7	7,7 63,0 29,3	14,3 59,6 26,1

b) Patientenmessung

3.2 Besprechung der Ergebnisse

3.2.1 Getrennter Vergleich der mit Ames-Glucometer, Wolf-Glucose-meter und Dextrostix erzielten Ergebnisse mit der Referenzmethode

Die Mehrfeldertafeln (Tab. 1-3) geben einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der mit den verschiedenen Methoden erzielten Ergebnisse. Insgesamt wurde der Blutzuckerwert an 533 Blutproben von den Laborkräften ermittelt, 455 mal testeten die Patienten selbst die drei Methoden. Die jeweilige aufgeführte Gesamtanzahl n der Messungen ist deshalb unterschiedlich, da der von den Herstellern angegebene Meßbereich beim Ames-Glucometer 0 bis 400 mg/dl, beim Wolf-Glucose-meter 0 bis 450 mg/dl beträgt. Hinzu kommt, daß in praxi die Digitalanzeige des Ames-Geräts oft schon bei Glucosekonzentrationen ab 250 mg/dl Hi = High anzeigt. Auf diese Weise konnten von den mit dem Ames Gerät vorgenommenen 533 Laborantinnenmessungen (455 Patientenmessungen) nur 518 (423 Patientenmessungen) statistisch ausgewertet werden. Bei den Messungen mit dem Wolf-Glucose-meter verringerte sich die Gesamtanzahl n auf 529 bei den Laborantinnenmessungen (454 Patientenmessungen). Lediglich beim Teststreifen gelangen im Dextrostix-Konzentrationsbereich 213 bis 999 mg/dl alle Proben zur statistischen Auswertung.

Sowohl Geräte als auch Teststreifen weisen eine ausgeprägte Tendenz auf, zu hoch zu messen. Mit dem Ames-Gerät wurde von den Fachkräften der Blutzuckerwert insgesamt 211 mal richtig erfaßt, 31 Werte lagen zu niedrig, 276 Werte zu hoch (Tab. 1a). Die Patienten erzielten mit diesem Reflektometer 183 richtige, 17 zu niedrige und 223 zu hohe Glucose-konzentrationswerte (Tab. 1b). Hierbei fällt auf, daß sowohl bei Probanden als auch bei Laboranten der Anteil der Ergebnisse, der in zu hohen Konzentrationsbereichen liegt, größer ist als die richtige Trefferzahl. Außerdem ersieht man aus den Tabellen 1a und 1b, daß besonders in den Konzentrationsbereichen 68 bis 109 und 110 bis 152 mg/dl ein Teil der Meßergebnisse in das übernächst höhere Intervall streut. Diese "Ausreißerquote" ist bei den Patientenmessungen höher.

Die Tendenz, zu hoch zu messen, verstärkt sich mit steigenden Blutzuckerkonzentrationen, wie aus den Tabellen 4a und 4b ersichtlich wird. So betragen die durchschnittlichen Abweichungen vom Mittelwert des mit der Hexokinase-methode bestimmten Laborwertes +26 mg/dl im Konzentrationsbereich 68 bis 109 mg/dl, +34,8 mg/dl im Konzentrationsbereich 110 bis 152 mg/dl und +56,7 mg/dl im Konzentrationsbereich 153 bis 212 mg/dl für die Laborantinnenmessungen. Auch bei den Patientenmessungen zeigt sich dieser Trend (Tab. 4b). Außerdem fällt auf, daß kein kontinuierlicher Anstieg besteht. So beträgt die für den Konzentrationsbereich 13 bis 34 mg/dl errechnete Abweichung vom Labormittelwert 9,0 mg/dl. Dieser Betrag ist allerdings auf Grund der geringen Anzahl an Messungen mit Vorbehalt zu beurteilen. Im nächsthöheren Konzentrationsbereich 35 bis 67 mg/dl steigt die durchschnittliche Abweichung steil auf 23,4 mg/dl an. Ähnlich verhält es sich mit den Konzentrationsbereichen 110 bis 152 und 153 bis 212 mg/dl. Hier ist ein Sprung von 34,8 auf 56,7 mg/dl zu verzeichnen (Tab. 4a).

Das Patientenkollektiv erzielte in fast allen Konzentrationsbereichen höhere Abweichungen als die Laborantinnen, den Bereich 35 bis 67 mg/dl ausgenommen (Tab. 4b). Auch bei ihnen fällt der Anstieg der positiven durchschnittlichen Abweichung von 41,0 mg/dl im Konzentrationsbereich 110 bis 152 mg/dl auf 70,5 mg/dl im Konzentrationsbereich 153 bis 212 mg/dl auf.

Über den Gesamtbereich 0 bis 999 mg/dl errechnet sich als positive Abweichung vom Labormittelwert, bezogen auf die Hexokinase-methode, 36,8 mg/dl. Sie beträgt bei den Patienten 47,6 mg/dl für das Ames-Gerät (Tab. 4a und 4b). Als Korrelationskoeffizient wurde $r = 0,89$ für die Laborantinnenmessungen und $r = 0,86$ für die Patientenmessungen ermittelt.

Mit dem Wolf-Glucose-meter wurde von den Laborantinnen 300 mal richtig, 51 mal zu niedrig und 178 mal zu hoch gemessen (Tab. 2a). Die Probanden erzielten 286 richtige, 35 zu niedrige und 133 zu hohe Werte (Tab. 2b). Auch mit dem Wolf-Glucose-meter erzielt man generell zu hohe Ergebnisse. So steigt die Abweichung vom Mittelwert der Referenzmethode von 7,7 mg/dl im Bereich 13 bis 34 mg/dl (mit Vorbehalt auf Grund der niedrigen Anzahl an Messungen) auf 14,3 mg/dl im Bereich 35 bis 67 mg/dl bei den Laborantinnenmessungen. In den Bereichen 110 bis 152 und 153 bis 212 mg/dl läßt sich noch einmal ein Sprung von 13,5 mg/dl auf 27 mg/dl verzeichnen.

Wie Tab. 4b verdeutlicht, nimmt der Anstieg der durchschnittlichen Abweichungen bei den Patientenmessungen einen mehr kontinuierlichen Verlauf. In den Bereichen 35 bis 67 und 213 bis 999 mg/dl liegen sie mit 4,6 und 27,3 mg/dl niedriger als die Abweichungen vom Labormittelwert des Fachpersonals, in den übrigen Konzentrationsbereichen bestehen auch hier wieder höhere positive Abweichungen als bei den Laborantinnen.

Über den Gesamtbereich 0 bis 999 mg/dl errechnet sich als durchschnittliche positive Abweichung vom Mittelwert der Referenzmethode +17,2 mg/dl für die Labormessungen und +22,7 mg/dl für die Patientenmessungen (Tab. 5a und 5b). Der Korrelationskoeffizient beträgt für Laboranten- und Patientenmessungen $r = 0,89$.

Schätzungen der Blutglucose-Konzentrationen mit Dextrostix ergaben, daß 299 der 533 Labormessungen im richtigen Konzentrationsbereich waren, 41 lagen zu niedrig, 193 zu hoch. Von den 455 Probanden schätzten 271 richtig, 65 zu niedrig, 119 zu hoch (Tab. 3a und 3b).

Es fällt auf, daß ein Teil der Patienten dazu neigt, in den Konzentrationsbereichen 68 bis 109, 110 bis 152, 153 bis 212 und besonders 213 bis 999 mg/dl seine Blutzuckerkonzentrationen bis in das übernächst-niedrigere Intervall zu unterschätzen.

Die mit Dextrostix gewonnenen Blutglucoseschätzungen stellen semiquantitative Rangmerkmale dar, auf die sich der übliche Korrelationskoeffizient r nicht anwenden läßt. Auch die für Merkmale auf Intervallskalenniveau zulässigen Abweichungen vom Mittelwert kann man zur Charakterisierung der Teststreifenergebnisse nicht anwenden. Deshalb wurde hier der Pearson'sche Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient bestimmt. Er beträgt für den Dextrostix-Teststreifen 0,83 bei den Labormessungen und 0,79 bei den Patientenmessungen. Ein Vergleich dieser Maßzahlen mit den für die Gerätemessungen berechneten Korrelationskoeffizienten ist allerdings nicht statthaft.

3.2.2 Vergleich der drei Schnellmethoden miteinander bezogen auf die Referenzmethode

Die Tabellen 4a und 4b ermöglichen einen Vergleich der beiden Geräte miteinander. Für beide Geräte wurden die Konfidenzintervalle, d. h. die Vertrauensgrenzen, zwischen denen die errechneten durchschnittlichen Abweichungen vom Mittelwert der Hexokinasemethode in den jeweiligen Konzentrationsbezirken mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegen, errechnet. Über den Bereich 13 bis 34 mg/dl kann man auf Grund der geringen Probenanzahl keine Aussage machen. Den hypoglykämischen Bereich 35 bis 67 mg/dl ausgenommen, sind die jeweiligen Konfidenzintervalle von Glucometer und Glucose-meter disjunkt, d. h. es besteht keine Überlappung. Das Wolf-Glucose-meter erzielt in fast allen Konzentrationsbereichen eine signifikant engere Übereinstimmung mit den Mittelwerten der Referenzmethode. Im normo- bis mäßig hyperglykämischen Konzentrationsintervall 110 bis 152 mg/dl und in den hyperglykämischen Wertebezirken errechnen sich für die mit dem Ames-Gerät vorgenommenen Messungen doppelt so hohe durchschnittliche Abweichungen vom Labormittelwert im Vergleich zu den Glucose-meter-Ergebnissen.

Die über den Gesamtbereich 0 bis 999 mg/dl errechnete durchschnittliche Abweichung ist beim Wolf-Glucose-meter mit 17,2 mg/dl bei einm 95 % Konfidenzintervall von 14,1 bis 20,3 mg/dl um über 100 % niedriger als diejenige des Ames-Reflektometers mit 36,8 mg/dl bei einem 95 % Konfidenzintervall von 33,5 bis 40,1 mg/dl. Aus der Disjunktheit dieser Konfidenzintervalle ersieht man, daß das Wolf-Glucose-meter signifikant genauer mißt, obwohl die Korrelationskoeffizienten für beide Geräte gleich lauten (Tab. 5a und 5b).

Obwohl die Patienten nicht selten höhere Trefferquoten erzielten als die Laborantinnen (Tab. 6a und 6b), liegt ihre mit dem Ames-Gerät erzielte Gesamtabweichung vom Labormittelwert signifikant höher als die der Laborantinnen, wie aus den disjunkten Konfidenzintervallen hervorgeht. Auch mit dem Wolf-Glucose-meter messen die Patienten insgesamt höher als die Medizinisch-Technischen Assistentinnen, doch ihre Gesamtabweichung erstreckt sich von 18,8 bis 26,5 mg/dl und überschneidet sich mit den Vertrauensgrenzen der vom Fachpersonal erreichten Abweichungen (14,1 bis 20,3 mg/dl).

Aus den Tabellen 6a und 6b geht hervor, daß das Reflektometer der Firma Ames mit Ausnahme des hypoglykämischen Konzentrationsbereichs 35 bis 67 mg/dl dem Dextrostix-Teststreifen unterlegen ist. Die mit Dextrostix vorgenommenen Schätzungen sind an Treffsicherheit den beiden anderen Methoden im Bereich 68 bis 109 mg/dl überlegen. In diesem Intervall weisen aber auch die Geräte die höchste Anzahl an richtigen Messungen auf. Hingegen erweist sich Dextrostix im hypoglykämischen Bereich mit einer Trefferquote von 10 % bei den Laborantinnen und 14,3 % bei den Patienten als ungenau.

Auch mit Dextrostix wird die Blutzuckerkonzentration eher überschätzt, allerdings zeichnet sich bei steigenden Werten der Trend ab, sich für einen niedrigeren Bereich auf der Farbskala zu entscheiden (Tab. 3a und 3b). So ist der Anteil an Unterschätzungen in den Konzentrationsbereichen 68 bis 109, 110 bis 152, 153 bis 212 mg/dl höher als der an zu niedrigen Messungen bei den beiden reflektometrischen Schnellmethoden. Es fällt auf, daß die Probanden mehr dazu neigen, ihren Blutzuckerwert zu unterschätzen, während die Fachkräfte die Trefferquote durch Überschätzungen mindern.

Der hyperglykämische Konzentrationsbereich 213 bis 999 mg/dl erweist sich als Pool für eine Anzahl weit variierender Ergebnisse und beschert deshalb allen drei Methoden hervorragende Trefferquoten.

Über den Gesamtbereich gesehen, stehen die mit Dextrostix geschätzten Ergebnisse den Messungen des Wolf-Glucose-meters kaum nach.

Abschließend wurde innerhalb der Laborantinnen- bzw. Patientenmessungen für alle drei Meßmethoden als paarweiser Test auf Gleichheit der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben durchgeführt. Hierbei wurden bei den kontinuierlichen Meßverfahren Ames-Glucometer und Wolf-Glucose-meter die Meßergebnisse nach Intervallen rangiert und die Differenz der Intervallnummern eines jeden Verfahrens zum Labormeßwert gebildet. Bei zweiseitiger Fragestellung ergab sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,01$ (11, 51):

- Sowohl Fachkräfte als auch Patienten erzielen mit Ames-Glucometer, Wolf-Glucose-meter und Dextrostix höhere Blutzuckerwerte im Vergleich zur Hexokinasemethode.
- Beim Vergleich der drei Methoden untereinander ergab sich für Laborantinnen und Probanden, daß das Ames-Gerät am höchsten mißt. Zwischen Dextrostix und Wolf-Glucose-meter besteht bei beiden Gruppen Gleichheit.

4. DISKUSSION

Durch die Möglichkeit, den aktuellen Blutzuckerwert selbst zu bestimmen, wird dem Patienten ein Großteil der Verantwortung für seine Stoffwechsellage und damit für sein Schicksal übertragen. Kooperationsfähigkeit und vor allem gründliche Schulung vorausgesetzt, sollten ihn diese damit zu erhaltenden Informationen dazu befähigen, sein therapeutisches Regime eigenständig im vom Arzt vorgegebenen Rahmen zu modifizieren und Diät, körperliche Bewegung und Insulindosis seinen individuellen Bedürfnissen anzupassen (7, 8, 9, 16, 20, 25, 26, 36, 42, 44, 56, 57, 58, 63).

Auf Grund der therapeutischen Konsequenzen, die sich für den Patienten unmittelbar aus den Meßergebnissen ergeben, sind hohe Anforderungen an die verschiedenen Methoden zur Selbstkontrolle des Blutzuckers zu stellen:

- Sie müssen ausreichend genau messen, insbesondere im hypoglykämischen Bereich, wo die Blutzuckerbestimmung sofortige therapeutische Konsequenzen nach sich zieht, um eine schwere, möglicherweise schädigende Hypoglykämie zu verhindern (14, 30, 59).
- Die Methoden sollten so verlässliche Werte liefern, daß der Patient auf Grund der Meßwerte eine Anpassung seiner Behandlung vornehmen kann (22, 30).
- Genauigkeit ist gerade auch im Bereich unterhalb der Nierenschwelle wünschenswert, da hier allein die Blutzuckerselbstkontrolle angewandt werden kann. Oberhalb der Nierenschwelle kann man in den meisten Fällen auch die Harnzuckerkontrolle einsetzen (59).
- Außerdem ist zu fordern, daß diese Methoden einer möglichst geringen Störanfälligkeit unterworfen sind (22). Da die Blutzuckerselbstkontrolle unter Alltagsbedingungen dazu meist von medizinischen Laien und nicht von routinisiertem Laborpersonal durchgeführt wird, sollte die Handhabung dieser Methoden einfach sein (22, 30). Von den reflektometrisch arbeitenden Kleinapparaturen wird erwartet, daß sie leicht transportabel und robust sind (22). Außerdem sollten sie jederzeit und an jedem Ort einsatzbereit sein (30).

Für beide hier geprüften Geräte, Glucose-meter der Hermann Wolf GmbH & Co.KG und Glucometer Miles GmbH, Sparte Ames liegen mittlerweile in kleinerem Umfang durchgeführte Untersuchungen vor, die zu divergierenden Ergebnissen kommen (12, 14, 22, 23, 30, 46, 59). Der direkte Vergleich der einzelnen Arbeiten wird allerdings durch die unterschiedliche statistische Aufarbeitung des Datenmaterials erschwert.

In der vorliegenden Arbeit überrascht das schlechte Abschneiden des Glucometer-Dextrostix-Systems. Die von manchen Autoren erzielte gute Übereinstimmung dieses Meßgeräts mit der Labormethode kann hier nicht bestätigt werden (12, 46). Die Aussagekraft des auch in dieser Untersuchung relativ guten Korrelationskoeffizienten (0,39 bei Laborantinnenmessungen, 0,86 bei Patientenmessungen) darf nicht überschätzt werden. Durch die besonders bei diesem Gerät auffallende Tendenz, zu hoch zu messen, kann man es eigentlich nicht dem Patienten mit gutem Gewissen zur Erzielung und Aufrechterhaltung einer optimalen Stoffwechselkontrolle an die Hand geben, vor allem wenn man bedenkt, daß sich die ständige Konfrontation mit unphysiologisch hohen Blutzuckerwerten nicht gerade positiv auf Motivation und Kooperationsbereitschaft auswirkt. So erwies sich in einer anderen Studie die ständige Messung hoher eigener Blutzuckerwerte für einzelne Patienten als so belastend, daß sie die Teilnahme an dem Projekt ganz aufgaben (4).

Überprüft man dieses Gerät auf seine Tauglichkeit in der Hypoglykämiediagnostik anhand der Trefferquoten im Konzentrationsbereich 35 bis 67 mg/dl, so sieht man, daß immerhin 70 % der Laborantinnenmessungen und 64,3 % der Patientenmessungen im nächsthöheren Konzentrationsbereich landeten. Im therapeutisch anzustrebenden Intervall 110 bis 152 mg/dl beträgt der Prozentsatz an zu hohen Messungen 52,9 % bei den Laborantinnenmessungen und 68,5 % bei den Patientenmessungen (Tab. 5a und 6a). Da die Beurteilung der Stoffwechsellage durch diesen Trend, zu hoch zu messen, natürlich erschwert wird, sind die notwendigen therapeutischen Schlußfolgerungen umso unzuverlässiger zu ziehen. Hinzu kommt, daß ein gewisser Anteil der Messungen sogar in den übernächst höheren Konzentrationsbereich streut, was praktisch bedeuten kann, daß bei guter Einstellung die Digitalanzeige sogar „+“ = High für zu hohe Blutzuckerkonzentrationen anzeigen kann.

Manche Autoren loben am Kleinreflektometer der Miles GmbH die einfache Handhabung und die große Digitalanzeige, die besonders für sehgeschädigte Diabetiker die Benutzung dieses Geräts vereinfachen soll (46). Gerade dieser Patiententyp hatte in der vorliegenden Untersuchung mit Schwierigkeiten zu kämpfen. Einer der Patienten konnte nicht in die Studie aufgenommen werden, weil er sich auf Grund einer diabetischen Retinopathie nicht mit der aufwendigen Bedienungsarmatur zurecht fand. Verglichen mit dem Wolf-Glucose-meter kann man die Bedienung des Glucometers gewiß nicht als einfach charakterisieren. Die unbefriedigenden Ergebnisse beruhen zum großen Teil auch darauf, daß seine Handhabung komplizierter ist. Dies mag auch der Grund dafür sein, daß die Probanden mit dieser Apparatur eine signifikant höhere Gesamtabweichung vom Labormittelwert erzielten als die routinierten Assistentinnen. Die Genauigkeit der Messungen wird damit von wesentlich mehr Faktoren beeinflusst. Die Eichung des Geräts, die mittels beigelegter Calibration-Chips oder genauer mittels Dextro-Chek-Calibrator-Lösungen erfolgt, soll laut Hersteller exakte vergleichbare Ergebnisse gewährleisten (4). Bei der anschließenden Kontrolle durch eine 100 mg/dl Dextro-Chek-Control-Solution umfaßt der erlaubte Meßbereich immerhin schon 86-141 mg/dl bei Eichung mit Chips. Dextro-Chek-Eichlösungen in Verbindung mit Kontrollösungen sollen geringfügige Schwankungen bzw. systematische Fehler bezüglich der Bedienungstechnik ausgleichen (15, 47), diese Prozedur stößt aber auf Grund ihrer Umständlichkeit vielfach auf Ablehnung der Patienten und stellt auch eine erneute finanzielle Belastung dar, wenn man den zusätzlichen Verbrauch an Teststreifen und Lösungen bedenkt. (Die Calibrator-Lösung für 50 und 300 mg/dl Glucose kosten je DM 20,85 incl. MWSt, eine Packung Teststreifen kostet DM 45,84 incl. MWSt.)

Wenn nun auch noch die Aufsicht des Laborpersonals entfällt, unter der in der vorliegenden Untersuchung die stationären Patienten nach vorhergehender Schulung ihre Messungen durchführten, könnten sich die negativen Ergebnisse einer Langzeitstudie über Blutzuckerselbstkontrolle bestätigen, in der neben zwei anderen Geräten auch das Ames-Glucometer verwendet wurde. Sie beschreibt, daß die Patienten ihre Blutzuckerselbstkontrolle zu Hause unter Alltagsbedingungen nicht mehr korrekt durchführen. So wird z. B. das Photometer unsachgemäß bedient und

schlampig Protokoll geführt (34). Diese Gefahr ist beim Glucometer besonders gegeben, da seine komplizierte Handhabung viele Fehlermöglichkeiten in sich birgt und die zu hohen Ergebnisse aus psychologischen Gründen nicht zu einer korrekten Protokollführung anregen. Beim Glucose-meter der Firma Wolf wird lediglich mit Hilfe eines beigegeführten Standardstreifens die Funktionstüchtigkeit des Geräts überprüft, die Möglichkeit, schon beim Eichen Fehler zu begehen, entfällt hiermit.

Die in einer australischen Studie von Steinbeck et al. geäußerten Erfahrungen, daß Meßgenauigkeit und Zuverlässigkeit des Glucose-meters mangelhaft sind (46), können hier nicht bestätigt werden: bei wesentlich einfacherer Handhabung (und günstigerem Preis) liefert dieses im englisch-sprachigen Raum als Glucocheck vertriebene Gerät signifikant genauere Meßergebnisse als Glucometer, obwohl die Korrelationskoeffizienten für beide Apparaturen fast identisch lauten. Soweit auf Grund der unterschiedlichen statistischen Aufbereitung der Daten vergleichbar, decken sich die hier erzielten zufriedenstellenden Ergebnisse weitgehend mit den Aussagen einer deutschen Arbeit (59). Die durchschnittliche Abweichung vom Mittelwert der Referenzmethode von 14,3 mg/dl im hypoglykämischen Konzentrationsbereich 35 bis 67 mg/dl ist akzeptabel. Auch in dem für die korrekte Stoffwechselkontrolle wichtigen Intervall 10 bis 152 mg/dl stimmen die Resultate gut mit der im Labor durchgeführten Hexokinase-methode überein. Bei hohen Blutzuckerwerten nimmt auch die Genauigkeit des Glucose-meters zunehmend ab, allerdings liegen die sowohl von Patienten als auch von medizinisch-technischen Assistentinnen erzielten Abweichungen immer um 100 Prozent niedriger als beim Reflektometer der Firma Ames. Es fällt auf, daß sich bezüglich der Abweichungen vom Labormittelwert routiniertes Personal und Patienten nicht so stark unterscheiden, was wohl auf die unkompliziertere Bedienung zurückzuführen ist.

Bei beiden Geräten hängt die Meßgenauigkeit von folgenden, auch von anderen Autoren erwähnten Kautelen ab (22, 23, 30, 40):

- Der Blutstropfen muß die Reaktionsfläche des Teststreifens ausreichend bedecken.
- Die Reaktionszeit muß exakt eingehalten werden.

- Nach Ablauf der 60 Sekunden Reaktionszeit muß das Blut optimal abgespült werden.
- Schutz der Streifen vor Lichteinwirkung, Hitze und Feuchtigkeit ist erforderlich, um die volle Reaktionsfähigkeit zu erhalten. Außerdem ist das auf der Packung angegebene Verfallsdatum zu beachten.
- Wichtig sind ferner die regelmäßige Reinigung und Wartung der Geräte.

Zwischen diesen beiden, hier geprüften netzunabhängigen Kleinreflektometern bestehen bereits signifikante Qualitätsunterschiede. Sie stellen jedoch nur einen kleinen Teil der großen Anzahl sich momentan im Handel befindlicher Fabrikate dar. In den Herstellerangaben fehlt durchweg eine Beurteilung der Meßqualität hinsichtlich Richtigkeit und Genauigkeit sowie der Streuung dieser Parameter in der Serie. Außerdem wird von keinem Hersteller mitgeteilt, welche Prüfverfahren zugrunde gelegt werden und auf welchen Meßbereich sie sich tatsächlich erstrecken. Es zeichnen sich deshalb für den Einsatz von netzunabhängigen Kleinreflektometern zur Blutglucoseseibstkontrolle durch den Patienten zwei Konsequenzen ab:

- Von seiten des Herstellers sind exakte Angaben über die Genauigkeit der Messungen jedes Einzelgeräts in seinem jeweiligen Meßbereich zu fordern.
- Der Arzt, der Blutglucose-Messungen mittels Kleinreflektometern durch den Patienten durchführen lassen will, muß vorweg eine Qualitätskontrolle der Messungen des Patienten durchführen und auch die während der späteren Anwendung ermittelten Werte durch gelegentliche Stichproben überprüfen (14).

Laut Gebrauchsanweisung können mit dem Dextrostix-Teststreifen signifikante Hypo- und Hyperglykämien ohne weiteres erkannt werden, die Feststellung geringer Abweichungen von den Normalwerten sollte jedoch konventionellen Methoden vorbehalten bleiben. Außerdem kann man darin lesen, daß in Verbindung mit dem Ames-Reflektometer bzw. dem Eyetone-Reflektometer quantitative Ergebnisse erzielt werden können, die mit anderen naßchemischen konventionellen Labormethoden vergleichbar sind (1). Die gesonderte Prüfung der Dextrostix-Teststreifen zeigt nun überraschende Ergebnisse: die Schätzung der Blutglucosekonzentration durch Farbvergleich mit Dextrostix allein ist genauer als die Messungen mit

Glucometer, für die man zusätzlich diese Teststreifen benötigt. Anhand der Tabellen 7a und 7b erkennt man, daß mit Dextrostix keine ungenaueren Ergebnisse erzielt werden als mit dem zufriedenstellenden Reflektometer der Firma Wolf. Lediglich im hypoglykämischen Bereich 35-67 mg/dl erweist sich der Streifen als sehr ungenau, der Anteil falsch positiver Ergebnisse ist hoch. In den Bereichen 68-109 und 110-152 mg/dl ist Dextrostix dem Glucose-meter sogar überlegen. Ab 110 mg/dl wird jedoch der Blutzuckerwert besonders von Ungeübten unterschätzt. Auch andere Autoren erwähnen diese Tendenz, mit Teststreifen niedrige Blutzuckerkonzentrationen zu über-, hohe zu unterschätzen (26, 38, 52). Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, falsch negative Ergebnisse zu erzielen gering, wie die Trefferquoten im Bereich oberhalb 212 mg/dl zeigen.

Die in hypo- bzw. hyperglykämischen Notfallsituationen mit Dextrostix gewonnenen Ergebnisse sind nur begrenzt verwertbar, zumal der Bereich oberhalb 250 mg/dl auf der Farbskala nicht mehr differenziert ist. Auch Kliniken und Ambulanzen sollten in der Notfall-Schnelldiagnostik die Treffsicherheit des Teststreifens nicht überbewerten und therapeutische Konsequenzen durch laborchemische Verifizierung absichern.

Die korrekte Einhaltung der in der Bedienungsanleitung aufgeführten Kautelen ist zur Erzielung optimaler Resultate notwendig. Nach exakt 60 Sekunden Reaktionszeit muß das Blut zügig abgespült werden und der Streifen gründlich, aber schonend getrocknet werden. Bezüglich der Dicke des aufgetragenen Blutstropfens herrschen in der Literatur unterschiedliche Auffassungen (22, 23, 38, 40). Manche Autoren glauben, daß die Ergebnisse mit der Größe des Tropfens auf der Testfläche variieren (38). Gemäß den hier und auch in anderen Untersuchungen gewonnenen Erfahrungen beweist sich jedoch das tatsächliche Volumen des Blutstropfens als unwichtig (40). Er muß die Testfläche nicht satt (22), sondern vor allem gleichmäßig bedecken. Ein fleckiger Film auf dem Streifen stört die eindeutige Zuordnung zu einem Konzentrationsbereich erheblich.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Meßgenauigkeit der hier untersuchten Kleinreflektometer kaum von der Qualität der Dextrostix-Teststreifen beeinflusst wird, die man für die Bedienung benötigt. Es stellt sich somit die Frage, ob der

Diabetiker zur Blutzuckerselbstkontrolle überhaupt ein solches Gerät benötigt. Die Indikation hierfür wird teilweise bei Diabetikern mit Farbsehstörungen und bei schlechten Beleuchtungsbedingungen gesehen (23, 59). Ersteres wird allerdings auch in einer britischen Studie widerlegt: demnach üben weder mangelhafte Farbwahrnehmung noch diabetische Retinopathie einen wesentlichen Einfluß auf die Fähigkeit des Patienten aus, die visuelle Schätzmethode zu benutzen. Lediglich im fortgeschrittenen Alter werden mangelhafte Ergebnisse erzielt (18). Auch unterschiedliche Beleuchtungsbedingungen sollen die Resultate nicht beeinflussen, sie sind bei Tages- und bei Kunstlicht nicht verschieden (40).

Auf Grund der vorliegenden Untersuchung weisen die hier geprüften elektronischen Reflektionsphotometer gegenüber der semiquantitativen Schätzung mittels Teststreifen keine Vorteile auf. Durch die Digitalanzeige der Blutglucosekonzentration suggerieren sie eine Genauigkeit, die hier nicht bestätigt werden kann. Lediglich im hypoglykämischen Bereich ist das Wolf-Glucose-meter der Streifenmethode überlegen. Die Indikation für dieses Gerät wäre somit vor allem für Patienten gegeben, die nach langjährigem Krankheitsverlauf eine Unterzuckerung nicht mehr wahrnehmen, sowie für Diabetiker, die sich einer Reduktionsdiät unterziehen. In Ergänzung zur Harnzuckerkontrolle kann in den meisten Fällen die Blutzuckerkontrolle mittels Dextrostix-Teststreifen, die vor allem im normoglykämischen Konzentrationsbereich ausreichende Genauigkeit bietet, wertvolle Dienste leisten. Voraussetzung ist, daß der gut geschulte Patient ein gewissenhaftes Stoffwechselprotokoll führt, das er regelmäßig mit dem Arzt bespricht. Von Blutzuckerkontrollen allein ohne ärztliche Überwachung mit evtl. eigenmächtiger Dosierung wird auch hier dringend abgeraten (32). Dies läßt die Genauigkeit der Teststreifen nicht zu, außerdem können sich in ihrer Handhabung Fehler einschleichen, die nur durch regelmäßige ärztliche Laborkontrollen erkannt werden können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Mit zwei Kleinreflektometern (Ames-Glucometer, Wolf-Glucose-meter) und einer Streifenmethode (Dextrostix-Teststreifen) ermittelten zwei Fachkräfte von 533 Blutproben stationärer Patienten der III. Medizinischen Abteilung des Akademischen Lehrkrankenhauses München-Schwabing jeweils in Parallelmessungen die Glucosekonzentrationen. Ferner testeten 85 Diabetiker 455 mal ihren Blutzucker selbst mit diesen Methoden, nachdem sie vorher in deren fachgerechten Handhabungen gründlich unterwiesen wurden. Als Referenzmethode diente die Hexokinase-Methode.

Die Korrelationskoeffizienten betragen für das Ames-Gerät $r = 0,89$ bei den Laborantinnenmessungen und $r = 0,86$ bei den Patientenmessungen. Für das Glucose-meter der Firma Wolf wurde als Korrelationskoeffizient $r = 0,89$ bei Laborantinnen- und Patientenmessungen ermittelt. Der Pearson'sche Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient beträgt für den Dextrostix-Teststreifen 0,83 bei den Laborantinnenmessungen und 0,79 bei den Patientenmessungen.

Sowohl Fachpersonal als auch Patienten maßen mit den untersuchten Methoden zu hoch, wobei beim Vergleich der Geräte untereinander die Gesamtabweichung vom Mittelwert der Referenzmethode vor allem bei den Patienten bei Messungen mit dem Ames-Gerät signifikant größer ist. Bei den Laborantinnenmessungen ist die über den Gesamtmeßbereich 0 bis 999 mg/dl errechnete durchschnittliche Abweichung vom Mittelwert der Referenzmethode beim Wolf-Glucose-meter mit 17,2 mg/dl bei einem 95%-Konfidenzintervall von 14,1 bis 20,3 mg/dl um über 100% niedriger als diejenige des Ames-Geräts. Auch die Patienten messen mit dem Wolf-Glucose-meter mit einer Gesamtabweichung von 22,7 mg/dl (95%-Konfidenzintervall von 18,8 - 26,5 mg/dl) insgesamt besser als mit dem Ames-Glucometer, bei dem die Gesamtabweichung 47,6 mg/dl beträgt (95%-Konfidenzintervall 43,2 bis 52,0).

Auch bei alleiniger visueller Beurteilung des Dextrostixstreifens wird die Blutzuckerkonzentration sowohl durch das Fachpersonal wie auch durch die Patienten überschätzt, allerdings zeichnet sich bei höheren Konzentrationen der Trend zu Unterschätzungen ab. Es fällt auf, daß die Patienten ihren Blutzuckerwert insgesamt niedriger einstufen als die Laborantinnen. Bezogen auf den Gesamtmeßbereich beträgt der Anteil an richtigen Messungen 56,1% bei den Laborantinnenmessungen und 59,6% bei den Patientenmessungen. Im hypoglykämischen Bereich 35 bis 67 mg/dl erweist sich Dextrostix als ungenau (90% Überschätzungen bei den Messungen des Fachpersonals und 85,7% bei den Patientenmessungen), ansonsten besteht zwischen Dextrostix und Glucose-meter Gleichheit, wie der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben zeigt.

Die hier vorgelegten Ergebnisse belegen, daß durch den Einsatz von Kleinreflektometern keine zuverlässigeren Blutzuckermeßergebnisse erzielbar sind als durch alleinige visuelle Ablesung des in den Apparaten benutzten Teststreifens Dextrostix. Zu beachten sind die äußerst mangelhaften Daten aller drei Meßsysteme im niederen Blutzuckerbereich, was deren Aussagekraft in hypoglykämischen Notfallsituationen erheblich einschränkt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ames diagnostika, Miles GmbH, Sparte Ames:
Dextrostix, Teststäbchen zur semiquantitativen Bestimmung
von Glucose im Vollblut
Gebrauchsanleitung
2. Ames diagnostika, Miles GmbH, Sparte Ames:
Glucometer.
Bedienungsanleitung
3. Ames diagnostika, Miles GmbH, Sparte Ames:
Dextro-ChekTM Control 100, 130 mg/dl.
Gebrauchsanleitung
4. Ames diagnostika, Miles GmbH, Sparte Ames:
Dextro-ChekTM Calibrators 50 and 300 mg/dl.
Gebrauchsanleitung
5. Anderson, A.R., Andersen, J.K., Lorup, B., et al.:
Self Monitoring of Blood Glucose in Insulin Dependent
Diabetes Mellitus
Ugeskr. Laeg: 142/32 (1980) 2038-2042
6. Bellmann, O.:
Die Überwachung der schwangeren Diabetikerin
Diabetes Mellitus 4 (1983) 13
7. Belser, F.G.:
Blutzuckerselbstentnahme für ambulante Tagesprofile
Schweiz. Med. Wschr. 109 (1979) 1110-1114
8. Berger, M., et al.:
Diabetikerschulung - ein modernes "altes" Konzept
Diabetes Mellitus 4 (1983) 7

9. Berger, M.:
Arzt und Patient als Partner in einem Behandlungsteam
Euromed 1 (1983) 26-28
10. Birch, K., Hildebrand, P., Marshall, M.O., Sestoft, L.:
Self-Monitoring Of Blood Glucose Without A Meter
Diabetes Care 4/3 (1981) 414-416
11. Clauß, G., Ebner, H.:
Grundlagen der Statistik
Harri Deutsch, Thun und Frankfurt am Main (1977)
12. Clarke, W.L., Melton, T.W., Sachse, M., et al.:
Evaluation Of A New Reflectance Photometer For Use
In Home Blood Glucose Monitoring
Diabetes Care 4/5 (1981) 547-550
13. Cohen, S.L., Legg, S., Bird, R.:
A Bedside Method Of Blood-Glucose Estimation
Lancet Oct. 24 (1964) 883-884
14. Dannehl, K., Berger, H., Koschinsky, T., Toeller, M., Gries, F.A.:
Netzunabhängige Kleinreflektometer zur Blutzuckerseibstkontrolle.
Prüfung der Richtigkeit und Genauigkeit.
Dtsch. Med. Wschr. 107 29/30 (1982) 1135-1139
15. Davis, A.E.:
Evaluation Of An Improved Reagent Strip System For
Measuring Blood Glucose
American Journal Of Medical Technology 42/1 (1976) 18-20
16. Der Kassenarzt:
Selbst sticht der Mann
Der Kassenarzt 22/2 (1982) 155

17. Dupuis, A., Jones, R.L., Peterson, C.M.:
Psychological Effects Of Blood Glucose. Self-Monitoring
in Diabetic Patients.
Psychosomatics 21/7 (1980) 581-591
18. Graham, K., Kesson, C.M., Kennedy, H.B., Ireland, I.T.:
Relevance Of Colour Vision And Diabetic Retinopathy
To Self-Monitoring Of Blood Glucose
Br. Med. J. 281/6246 (1980) 971-973
19. Hasenöhr, K.:
Klinische Chemie
Verlag Jungjohann, Heidelberg (1979) 59-63
20. Hoffmann, D.:
Strategie der Stoffwechselselbstkontrolle.
Diabetes mellitus
Therapiewoche 31/35 (1981) 5529-5531
21. Karp, M., Flexer, Z., Fairman, G., et al.:
Self-Monitoring Of Blood Glucose During Pregnancy
In Women With Juvenile Diabetes
Diabetes Care 3/1 (1980) 175-177
22. Keiner, F.:
Blutzucker-Schnellbestimmung in der Praxis
Diagnostik 1 (1981) 21
23. Keiner, F., Keiner, A.:
Blutzucker-Selbstbestimmung in der Praxis
Sonderdruck aus der Fachzeitschrift
"Die Helferin des Arztes" 6, (1981)
24. Kinmouth, A.L.:
Home Blood Glucose Monitoring: A Sticky Artefact
Br. Med. J. 282 6260 (1981) 272-273

25. Koschinsky, T., Berger, M., Gries, F.A., Grünekle, D., Jörgens, V., Sauer, H., Schöffling, K., Toeller, M., Willms, B.:
Stellungnahme zu Indikationen und Konsequenzen der
Blutzuckerselbstkontrolle bei Diabetikern
26. Kramer, J.:
Blutzuckerselbstkontrolle. Vergleichende Untersuchung von zwei
Kleinreflektometern und einem Teststreifen.
Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München (1984)
27. Kritz, H., Koller, W., Regal, H., Taubald, C., Irsigler, K.:
Blutzuckerselbstabnahme. Verbesserung der Diabetesein-
stellung durch ambulante Tagesprofile
Med. Klinik 74/8 (1979) 267-271
28. Krönert, K.:
Die Bedeutung der HbA_{1C}-Bestimmung für die langfristige
Diabeteseinstellung
Therapiewoche 31/35 (1981) 5332-5334
29. Kubilis, P., Rosenbloom, A.L., Lezotte, D., et al.:
Comparison Of Blood Glucose Testing Using Reagent
Strips With And Without A Meter (Chemstrips BG and
Dextrostix/Dextrometer)
Diabetes Care 4/3 (1981) 417-419
30. Leidinger, F., Joergens, V., Chantelau, E., et al.:
Blutzuckerselbstkontrolle. Ein Weg zur Verbesserung
der Stoffwechselführung durch den Diabetiker
Fortschr. Med. 98/28 (1980) 1041-1044
31. Look, D.:
Diabetikerselbstkontrolle
Ärztliche Praxis 89 (1983) 2717

32. Mehnert, H., Schöffling, K.:
Die Schulung des Patienten als Grundlage der Behandlung
Diabetologie in Klinik und Praxis, Thieme Verlag,
Stuttgart (1974) 162, 169
33. Morris, L.R., McGee, J.A., Kitabchi, A.E.:
Correlation Between Plasma and Urine Glucose in Diabetes
Ann. Intern. Med. 94/41 (1981) 469-471
34. Mountier, V.M., Scott, R.S., Beaven, D.W.:
Use And Abuse Of Glucose Reflectance Meters
Diabetes Care 5/5 (1982) 542-544
35. Peacock, Hunter, J.C., Walford, S., Allison, S.P., Davison, J.,
Clarke, P., Symond, M., Tattersall, R.B.:
Self-Monitoring Of Blood Glucose In Diabetic Pregnancy
British Medical Journal 2 (1979) 1333-1336
36. Petrides, P., Weiss, L., Löffler, G., Wieland, O.H.:
Die Zuckerkrankheit
Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore (1983)
37. Praxis-Kurier:
Diabetes - Selbstkontrolle wurde vereinfacht
Praxis-Kurier 2 (1982) 6
38. Rennie, I.D.B., Keen, H., Southon, A.:
A Rapid Enzyme-Strip Method For Estimating Blood-Sugar
Lancet Oct 24 (1964) 884-886
39. Schade, D.S., Eaton, R.P., Mitchell, W.J., Friedman, N.M.:
Intravenous Home Blood Glucose Monitoring
Diabetes Care 4/3 (1981) 420-423

40. Schersten, B.:
Clinical Evaluation Of A Rapid Enzyme Strip Method
(Dextrostix) For Blood Glucose Estimation
Acta Medica Scandinavia 178/5 (1965) 583-590
41. Schiffrin, A., Belmonte, M.:
Multiple Daily Self-Glucose Monitoring: Its Essential Role
in Long-Term Glucose Control in Insuline-Dependent Diabetic
Patients Treated with Pump and Multiple Subcutaneous Injections
Diabetes Care 5/5 (1982) 479-484
42. Schmülling, R.-M.:
Diabetes mellitus - Ursachen, Spätschäden, Lebenserwartung
Therapiewoche 31/35f (1981) 5526-5527
43. Schmülling, R.-M.:
Zur Wertigkeit der Diabetikerselbstkontrolle
Therapiewoche 31/35 (1981) 5531-5532
44. Skyler, J.S., Lasky, I.A., Skyler, D.L., et. al.:
Home Blood Glucose Monitoring As An Aid In
Diabetic Management
Diabetes Care 1/3 (1978) 150-157
45. Sorger, M., Schiebusch, H., Hartwig, M., Schneider, Ch.:
Eine einfache Methode zur Blutglucose-Bestimmung
bei ambulant betreuten Diabetikern
Dtsch. Med. Wschr. 104 (1979) 699
46. Steinbeck, K., Kidson, W., Kidson, L., et al.:
Home Blood Glucose Analysis, A Consumer Survey
Md. J. Aust. 2/3 (1981) 128-135
47. Stewart, T.C.:
Evaluation Of A Reagent Strip Method For Glucose In
Whole Blood, As Compared With A Hexokinase Method
Clinical Chemistry 22/1 (1976) 74-78

48. Stubbs, S.M., Brudenell, J.M., Pyke, D.A., et al.:
Management Of The Pregnant Diabetic: Home Or Hospital,
With Or Without Glucose Meters?
Lancet, 1/8178 (1980) 1122-1124
49. Tattersall, R., Gale, E.:
Patient Self-Monitoring Of Blood Glucose And Refinements
Of Conventional Insulin Treatment
The American Journal of Medicine, 70, (1981) 177-182
50. Tattersall, R.B.:
Home Blood Glucose Monitoring
Diabetologica, 16/2 (1979) 71-74
51. Überla, K., Hsg.:
Biomathematik. Erläuterungen und Lernhilfen zum
Gegenstandskatalog
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und
Biomathematik der Universität München
52. Unger, H., Willms, B.:
Blutzuckerselbstkontrolle mit einem neuen Blutzuckerteststreifen.
Dtsch. med. Wschr. 105 (1980) 566-570
53. Walter, H.:
Vermeidung des Spätsyndroms bleibt Hauptanliegen
Euromed 1 (1983) 8
54. Walford, S., Page, M.MCB., Allison, S.P.,
Dept. Med., Univ. Hosp., Nottingham, United Kingdom:
The Influence Of Renal Threshold On The Interpretation
Of Urine Tests For Glucose In Diabetic Patients
Diabetes Care 3/6 (1980) 672-674

55. Williams, J.R. Jr., Alling, K.:
A Programme For Normal Glycemic Control Of Insulin-
Dependent Diabetes
Diabetes Care 3/1 (1980) 160-162
56. Willms, B.:
Die Selbstkontrolle des Diabetikers
Med. Klinik 76/12 (1981) 335-340
57. Willms, B.:
Diabetikerschulung - vierte Säule der Therapie
Ärztliche Praxis 23/60 (1981) 2179
58. Willms, B.:
Diabetiker - Selbstkontrolle fördern!
Ärztliche Praxis 24/9 (1982) 255
59. Willms, B.:
Blutzuckerselbstkontrolle
(Vergleich der Messung mit Haemo-Glucotest 20-800,
Reflomat, Dextrometer und Glucosemeter)
Dtsch. Med. Wschr. 107 (1983) 290-293
60. Wischnik, A.:
"mediscript" - Klinische Chemie
Mediscript-Verlag München (1978) 41
61. Wolf, H., GmbH & Co.KG:
Glucose-meter, Blutzucker-Schnellmeßgerät
Bedienungsanleitung
62. Worth, R., Home, P.D., Johnston, D.G., et al.:
Intensive Attention Improves Glycemic Control In
Insulin-Dependent Diabetes Without Further Advantage
From Home Blood Glucose Monitoring: Results Of A Controlled Trial
Br. Med. J., 285/6350 (1982) 1233-1239

63. Zaune, U.:
Harnzuckerselbstkontrolle bei Diabetikern. Untersuchungen
mit einem neuen glukosespezifischen Teststreifen.
Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München (1980)

Herrn Privatdozent Dr. W. Bachmann danke ich für die Überlassung des Themas.
Weiterhin gilt ihm mein Dank für seine wertvollen Ratschläge bei der Durchführung
und Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

12. Mai 1956	Geboren in München, als einziges Kind von Gerhard Kaden, Bratscher im Münchener Rundfunkorchester, und seiner Frau Ingeborg, geborene Schenkl.
1962 - 1968	Volksschule München
1968 - 1972	Realschule München
1972 - 1976	Sophie-Scholl-Gymnasium München
1976	Abitur
November 1976	Studium der Psychologie
Mai 1977	Studienfachwechsel: Studium der Medizin an der LMU München
Juni 1983	Bestehen der ärztlichen Prüfung
August 1983	Approbation als Arzt
1.2. - 30.9.84	Assistenzärztin an der Rheumaklinik "Blumenhof", Bad Feilnbach
Seit 1.10.84	Assistenzärztin am Krankenhaus Harthausen, Bad Aibling

